

AT 377988B:

Title of the invention:

Method for the manufacture of novel phosphorous derivatives of alkaloids

Contents:

A method is disclosed for the reaction of various alkaloids either as a single compound or a mixture of compounds with a suitable phosphorous compound out of a selection of carcinostatic phosphorous compounds.

Particularly suitable alkaloid compounds comprise: coptisine, stylophine, berberine, protopine, allo-kryptopine, sparteine, corysamine, chelidamine, oxysanguinarine, sanguinarine, dihydroxysanguinarine, chelidonine, homchelidonine, methoxchelidonine, chelerythrine, chelilutine, winblastine, colchicine, colchicine, desacetyl-N-methylcolchicine.

Suitable phosphorous compounds include the compounds listed at p. 4 and 5.

The patent further discloses transformation of the novel alkaloid derivatives into their water-soluble salts using hydrogen chloride gas as the preferred acidification and saltification means. The transformation process applies the same principles as the one disclosed in AT35464B.

Examples 1 through 53 disclose the above-mentioned chemical reactions exemplified for a number of starting materials, solvents and reaction conditions.



ÖSTERREICHISCHES (51) Int.Cl.⁴: C07F 009/62
PATENTAMT

(19) **AT PATENTSCHRIFT** (11) **Nr.377 988**

(73) **Patentinhaber:** NOWICKY WASSILI
WIEN, ÖSTERREICH

(54) **Gegenstand:** VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON NEUEN
PHOSPHORDERIVATEN VON ALKALOIDEN

(61) **Zusatz zu Patent Nr.**

(62) **Ausscheidung aus:**

(22)(21) **Angemeldet:** 1976 06 28, 4728/76

(23) **Ausstellungspriorität:**

(33)(32)(31) **Unionspriorität:**

(42) **Beginn der Patentdauer:** 1984 10 15

Längste mögliche Dauer:

(45) **Ausgegeben:** 1985 05 28

(72) **Erfinder:**

(60) **Abhängigkeit:**

(56) **Druckschriften, die zur Abgrenzung vom Stand der Technik in Betracht gezogen wurden:**

DE-OS 2028330

AT 377 988

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen Phosphorderivaten von Alkaloiden.

Die neuen Verbindungen können auch als karzinostatische Mittel, als Mutagene und schließlich als Schädlingsbekämpfungsmittel eingesetzt werden.

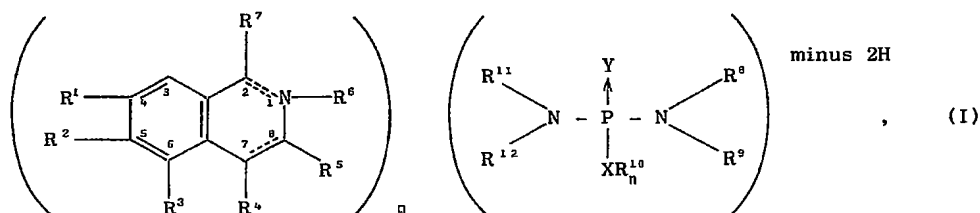
- 5 Thiophosphorsäurederivate von bestimmten Alkaloiden in Form der freien Basen sind bereits bekannt. Beispiele derartiger bekannter Derivate sind Thiophosphorsäure-di-(äthylenimido)-N-berberinol-äthylamid, Thiophosphorsäure-tri-(N-sanguinarinol)-äthylamid sowie Thiophosphorsäureamido-derivate der Gesamtalkaloide der kondensierten Isochinolinsysteme des großen Schöllkrautes.

- Alle diese bekannten Verbindungen besitzen eine cytostatische Wirksamkeit; es haftet ihnen jedoch der Nachteil an, daß sie in Wasser nur schwer löslich sind und sie daher zur pharmakologischen Anwendung in organischen Lösungsmitteln gelöst werden müssen. Als besonders geeignet hat sich für ihre Lösung ein Lösungsmittelgemisch von 1,5 Teilen Wasser, 1,5 Teilen Polyäthylenglykol mit der Molmasse von 400 und 2 Teilen Dimethylsulfoxyd erwiesen.

- Abgesehen davon, daß die Verwendung von Wasser als Lösungsmittel insbesondere für die Zubereitung von Injektionslösungen stets der Verwendung von organischen Lösungsmitteln für den gleichen Zweck vorzuziehen ist, hat sich nun in letzter Zeit herausgestellt, daß insbesondere Dimethylsulfoxyd zur Verwendung für pharmazeutische Zwecke ungeeignet ist, da es toxische Wirkungen entfaltet. Es hat sich nun überraschenderweise herausgestellt, daß man die obgenannten Wirkstoffe, ohne daß sie dabei ihre cytostatische Wirkung einbüßen bzw. unerwünschte Nebenwirkungen auftreten, in eine leicht wasserlösliche Form überführen kann, wenn man sie in ihre Salze mit pharmazeutisch verträglichen Säuren überführt.

Darüber hinaus wurde gefunden, daß viele Alkaloide mit den gebräuchlichen karzinostatischen Phosphorderivaten definierte Verbindungen eingehen, die eine höhere therapeutische und wesentlich geringere toxische Wirkung als die Ausgangsstoffe aufweisen.

- 25 Gegenstand der Erfindung ist somit ein Verfahren zur Herstellung von neuen Phosphorderivaten von Alkaloiden der allgemeinen Formel



- worin m und n = 1, 2 oder 3 ist; R¹, R² und R³ unabhängig voneinander jeweils H oder Methoxy bedeuten, worin R¹ und R² oder R² und R³ zusammen auch eine Methylendioxygruppe darstellen können;

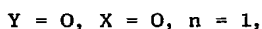
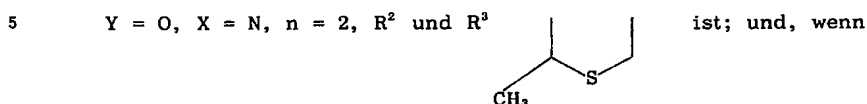
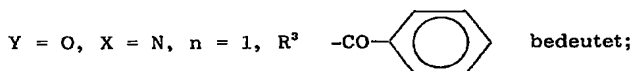
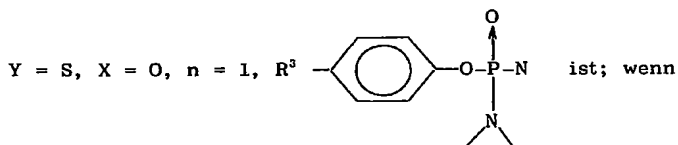
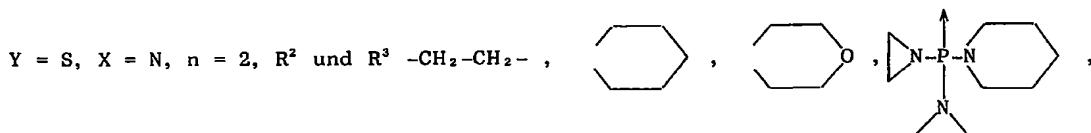
- R⁴ und R⁵ zusammen mit den C-Atomen, an denen sie haften, eine gegebenenfalls ganz oder teilweise aushydrierte Phenyl- oder Naphthylgruppe bilden, die ihrerseits durch Methoxy, Hydroxy oder Dioxymethyl substituiert sein kann, wobei R⁷ H oder =O oder ein über eine -CH₂-CO-CH₂-Kette gebundenes gleiches Ringsystem ist, R⁶-CH₃ bedeutet und Doppelbindungen in Stellung 1, 2 und/oder 7, 8 vorhanden sein können; oder

- R⁶ und R⁷ zusammen mit dem C und N-Atom, an denen sie haften, eine gegebenenfalls teilweise hydriertes Benzo- oder Naphthoringsystem bilden, das seinerseits durch Methoxy, Oxo, Methyl oder Dioxymethylgruppen substituiert sein kann, wobei die C-N-Bindung in Stellung 1, 2 fehlen kann und R⁴ und R⁵ H bedeuten;

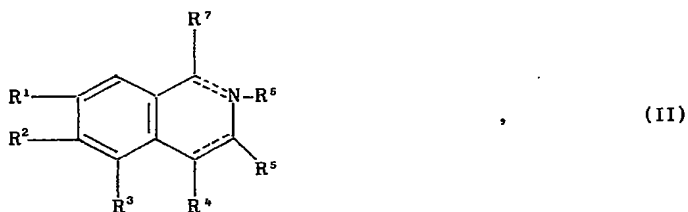
- R¹⁰ = 2H, -CH₂-CH₂-, H und -CH₂CH₂Cl bedeutet;

R⁸ + R⁹ und R¹¹ + R¹² -CH₂-CH₂- bedeuten und, wenn Y = S, X = N und n = 2, R⁸ und R⁹ -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-, oder -CH₂-CH₂-N-CH₂-CH₂- bedeutet; wenn

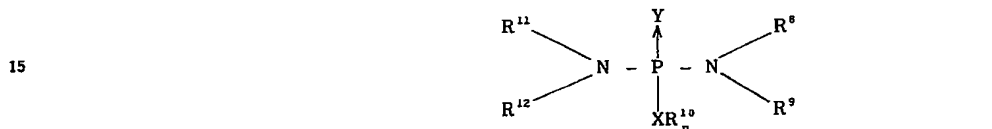




R⁸ und R⁹ je -CH₂-CH₂-Cl, R¹⁰ H₂ und R¹¹ + R¹² -CH₂-CH₂- oder -CH₂-CH₂-CH₂- bedeuten, wenn Y = S, X = N, R³ -CH₂-CH₂- ist, mit Ausnahme von Thiophosphorsäure-tri-(N-sanguinarinol)-äthylamid, Thiophosphorsäure-di-(äthylenimido)-N-berberinoläthylamid sowie den N,N',N''-Tri-äthylthiophosphoramidderivaten der kondensierten Isochinolinsystem-Alkaloide aus dem großen Schöllkraut, sowie deren Salzen mit pharmazeutisch verträglichen Säuren, welches darin besteht, daß man das Alkaloid der Formel



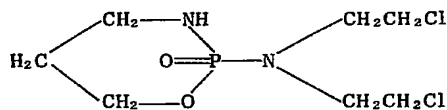
worin R¹ bis R⁷ die obige Bedeutung haben, bzw. dessen Salz mit einer Verbindung der Formel



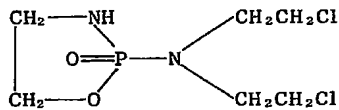
worin X, Y, n und R⁸ bis R¹² die obige Bedeutung haben, umgesetzt und gegebenenfalls das Umsetzungsprodukt in das Salz überführt.

Als Alkaloidkomponente haben sich als besonders geeignet erwiesen: Coptisin, Stylopin, Berberin, Protopin, Allo-Kryptopin, Spartein, Corysamin, Chelidimerin, Oxysanguinarin, Sanguinarin, 20 Dihydroxysanguinarin, Chelidonin, Homochelidonin, Methoxychelidonin, Chelerythrin, Chelilutin, Winblastin, Colchicin, Cholchicein, Desacetyl-N-methyl-colchinin.

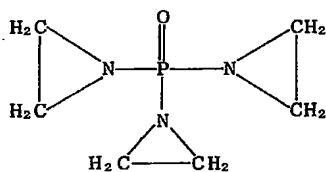
Als Phosphorverbindung für die erfindungsgemäße Umsetzung kommen insbesondere in Frage:



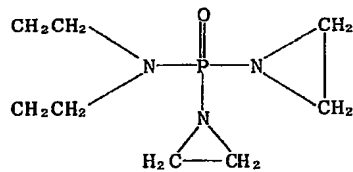
(XXXIX)



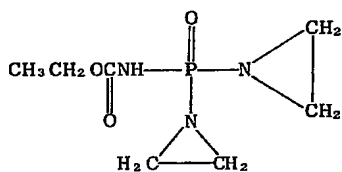
(XL)



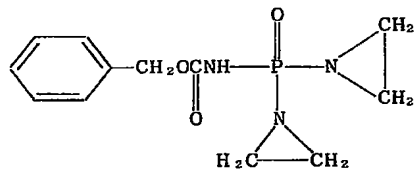
(LIV)



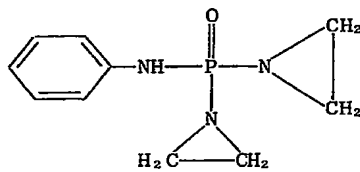
(LV)



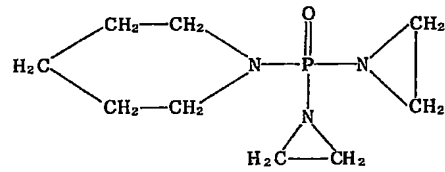
(LVI)



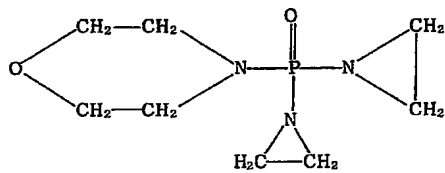
(LVH)



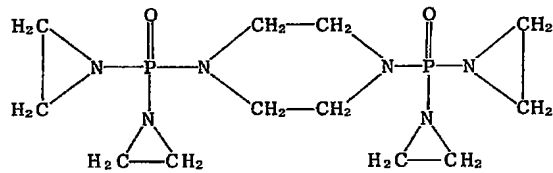
(LVIII)



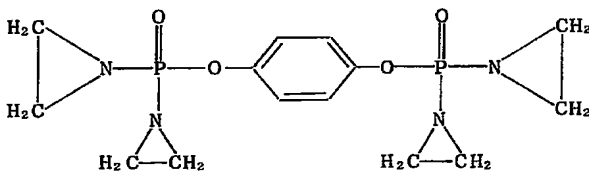
(LIX)



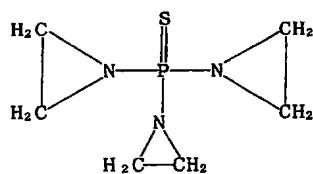
(LX)



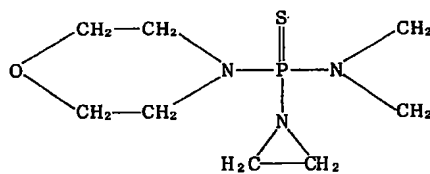
(LXI)



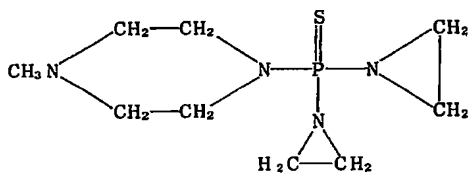
(LXII)



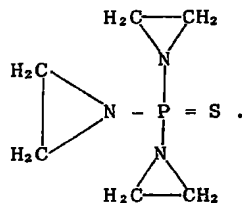
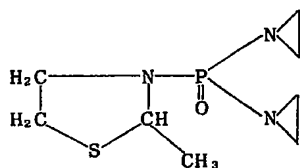
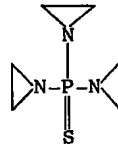
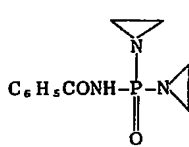
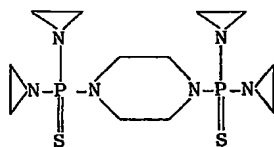
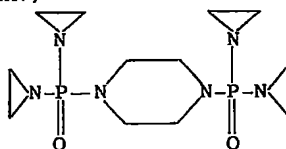
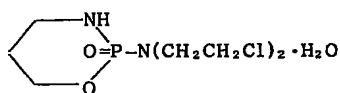
(LXIII)



(LXIV)



(LXV)



Die Salzbildung kann praktisch mit jeder pharmazeutisch unbedenklichen Säure, die an sich hinreichend wasserlöslich ist und damit hinreichend wasserlösliche Salze liefert, durchgeführt werden; aus ökonomischen Gründen wird vorzugsweise Salzsäure eingesetzt, wodurch die entsprechenden Hydrochloride entstehen.

Die erfindungsgemäß erhältlichen neuen Alkaloid-thiophosphorsäureamid-Salze unterscheiden sich in ihrer cytostatischen und damit pharmakologischen Wirksamkeit nicht von den entsprechenden Basen; sie sind jedoch im Hinblick auf ihre wesentlich bessere Wasserlöslichkeit leichter und exakter zu dosieren, und es treten keine, den bisher notwendigerweise verwendeten organischen Lösungsmitteln zuzuschreibende störende Nebeneffekte auf.

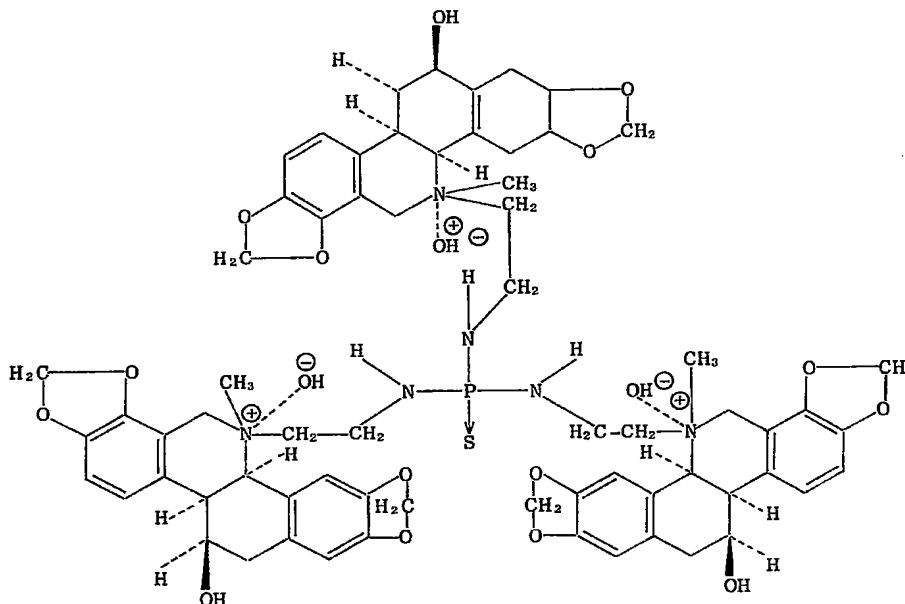
Als Alkaloidsalze der Formel (II) kommen auch Salze, insbesondere das Hydrochlorid, von Berberin, von Sanguinarin sowie schließlich die Salze der Alkaloide des großen Schöllkrautes in Frage.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird durch Umsetzung der Alkaloidsalze mit dem cytostatischen Mittel, zweckmäßig in einem Lösungsmittel bzw. Lösungsmittelgemisch bei erhöhter Temperatur durchgeführt; es kann aber auch zunächst die Alkaloidbase mit dem Thiophosphorsäureamid umge-

setzt werden, worauf das Reaktionsprodukt in das Salz übergeführt werden kann. Die Umsetzung der Verbindung des Alkaloids mit dem Cytostaticum mit der jeweils gewünschten Säure wird zweckmäßig in einem organischen Lösungsmittel durchgeführt, wobei nach Salzbildung das jeweilige Salz ausfällt bzw. durch Ausschütteln mit Wasser oder wässriger Säure in die wässrige Lösung extra-

5 hiert werden kann. Die folgenden Beispiele sollen das erfindungsgemäße Verfahren erläutern, ohne daß dieses jedoch hierauf beschränkt sein soll.

Beispiel 1:



- 10 160 mg (0,453 mMol) Chelidonin [2-Methyl-3'-hydroxy-7,8;6',7'-bis-methylenedioxy-1,2,3,4,3',4'-hexahydro-(naphtho-1',2',3,4-isochinolin)] (Fp. 135°C) und 120 mg (0,634 mMol) Thiophosphorsäureamid werden in 65 ml Benzol gelöst und das Gemisch wird in einem Kolben mit Rückflußküh-
- 15 leiter während 2 h gekocht. Das erhaltene Gemisch wird mit der Aktivkohle entfärbt und das Lösungsmittel abgetrieben. Der trockene Rest wird sorgfältig mit Äther gewaschen, um nicht umgesetzte Ausgangsstoffe zu entfernen. Man erhält 500 mg Thiophosphorsäure-tri-(N-chelidoninol)-äthylamid als gelblichen kristallinen Stoff. Ausbeute 17,76%-Masse (d.Th.), Fp. 121 bis 123°C.

(3 Mol Chelidonin + 1 Mol Thiophosphorsäureamid).

Analyse: Berechnet für $C_{66}H_{75}N_6O_{18}$ PS: S 2,45, P 2,37, N 6,44, H 5,79, C 60,82%,

gefunden: C 62,14, 61,32; H 5,76, 5,77; N 5,94, 5,83; S 2,39, 1,89; P 2,40, 2,29%.

- 20 **Beispiel 2:** 950 mg (2,6 mMol) Chelerythrin und 120 mg (0,634 mMol) Thiophosphorsäureamid werden in 50 ml Chloroform gelöst und das Gemisch wird in einem Kolben mit Rückflußkühler während 2 h gekocht. Das erhaltene Gemisch wird mit der Aktivkohle entfärbt und das Lösungsmittel abgetrieben. Der trockene Rest wird sorgfältig mit Äther gewaschen, um nicht umgesetzte Ausgangsstoffe zu entfernen. Man erhält 300 mg Thiophosphorsäure-tri-(N-chelerythrinol)-äthylamid als
- 25 braunen Feststoff. Ausbeute 28,04%-Masse (d.Th.).

3 Mol Chelerythrin + 1 Mol Thiophosphorsäureamid.

Analyse: Berechnet für $C_{69}H_{89}N_6O_{18}$ PS: C 64,48, H 5,40, N 6,54, P 2,41, S 2,49%,

gefunden: C 64,92, 65,17; H 5,37, 5,35; N 6,22, 5,69; P 2,37, 2,49; S 2,35, 2,10%.

Fp. 65 bis 75°C.

- 30 Im Äther umkristallisiert gefunden: C 62,69; H 5,37; N 6,55; Fp. 75 bis 79°C (3:1).

Beispiel 3: 300 mg (0,709 mMol) L-Sparteïn und 500 mg (1,791 mMol) N,N-Bis-(2-chloräthyl)-N',O-propylen-phosphorsäureesterdiamid werden in 65 ml Chloroform in einem Kolben mit Rückflußkühler während 2 h gekocht. Das erhaltene Gemisch wird mit der Aktivkohle entfärbt und das

Lösungsmittel abgetrieben. Der trockene Rest wird sorgfältig mit Äther gewaschen, um nicht umgesetzte Ausgangsstoffe zu entfernen. Man erhält 280 mg eines weißen Feststoffes. Ausbeute 35%-Masse (d.Th.). 1 Mol L-Sparteïn + 2 Mol [N,N-Bis-(2-chloräthyl)-N',O-propylen-phosphorsäureesterdiamid].

Analyse: Gefunden: C 38,29, 38,34; H 7,01, 7,01; N 8,76, 8,74; P 8,41, 8,52%. Fp. des 5 methanol-löslichen Produktes 37°C.

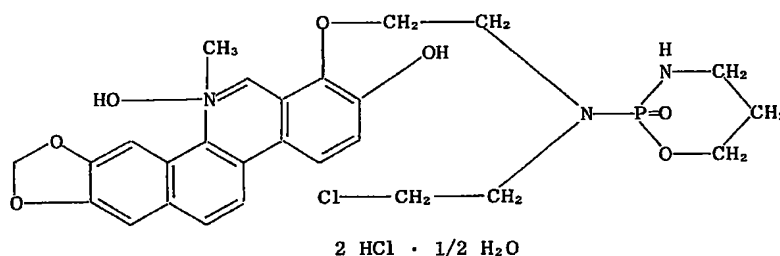
Beispiel 4: 1 g isolierte Summe Alkaloide von Chelidonium-maius (Durchschnittsmolekularmasse 353,67) und 1 g N,N-Bis-(2-chloräthyl)-N',O-propylenphosphorsäureesterdiamid löst man in 50 ml Chloroform und kocht in einem Kolben mit Rückflußkühler während 2 h. Das erhaltene Produkt wird mit Aktivkohle entfärbt und das Lösungsmittel abgetrieben. Der trockene Rest wird sorgfältig mit 10 Äther gewaschen, um nicht umgesetzte Ausgangsstoffe zu entfernen. Man erhält 300 mg festes Endprodukt von hellbrauner Farbe. Ausbeute 15%-Masse. Fp.: 60 bis 65°C, 156 bis 160°C.

(1-1) 1 Mol Summe Alkaloide von Chelidonium-maius + 1 Mol [N,N-Bis-(2-chloräthyl)-N',O-propylenphosphorsäureesterdiamid].

Analyse: Berechnet: N 6,64, P 4,89, Cl 11,20%,

15 gefunden: C 48,70, 48,46; H 5,34, 5,38; N 5,71, 5,74; P 3,95; Cl 19,06%.

Beispiel 5:



Die Reaktion wird analog dem Beispiel 4 durchgeführt mit 2500 mg (7,15 mMol) Sanguinarin (Fp. 267°C) und 3230 mg (11,57 mMol) N,N-Bis-(2-chloräthyl)-N',O-propylenphosphorsäureesterdiamid.

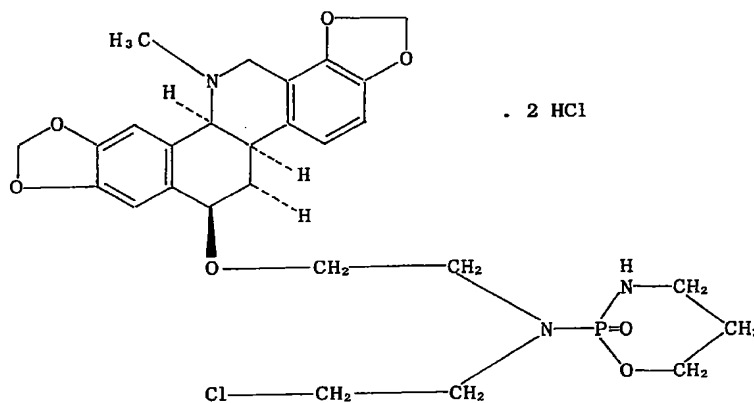
Man erhält 1090 mg braunes, festes Endprodukt. Ausbeute 33,74%-Masse, Fp. 275 bis 277°C.

(1-1) 1 Mol Sanguinarin + 1 Mol [N,N-Bis-(2-chloräthyl)-N',O-propylenphosphorsäureesterdiamid].

Analyse: Berechnet für C₂₆H₃₁N₃O₇PCl₄·1/2H₂O: C 45,96, H 4,74, N 6,18, P 4,55, Cl 20,87%,

25 gefunden: C 45,60, 45,66; H 4,89, 4,79; N 6,23, 6,28; P 5,21, 5,23; Cl 21,9, 27,76%.

Beispiel 6:



Die Reaktion wird analog dem Beispiel 4 durchgeführt mit 2580 mg (7,30 mMol) Chelidonin und 1550 mg (5,55 mMol) N,N-Bis-(β -chloräthyl)-N',O-propylenphosphorsäureesterdiamid.

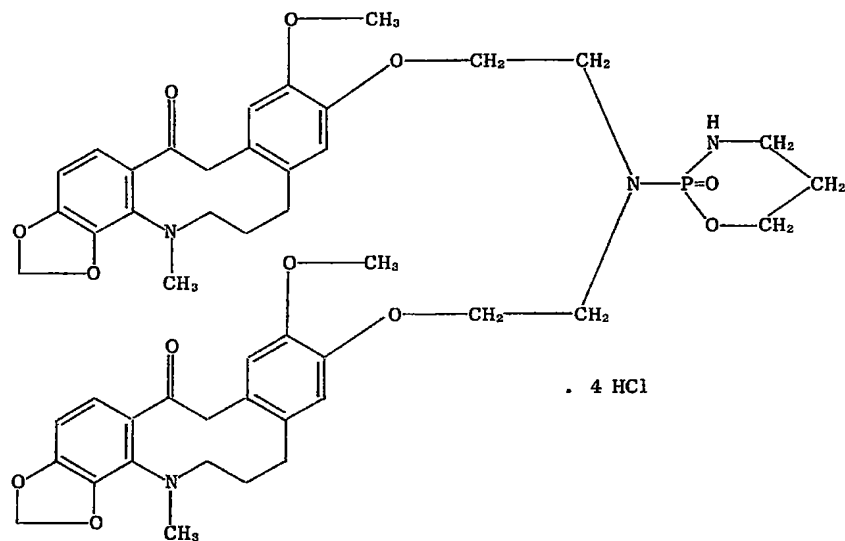
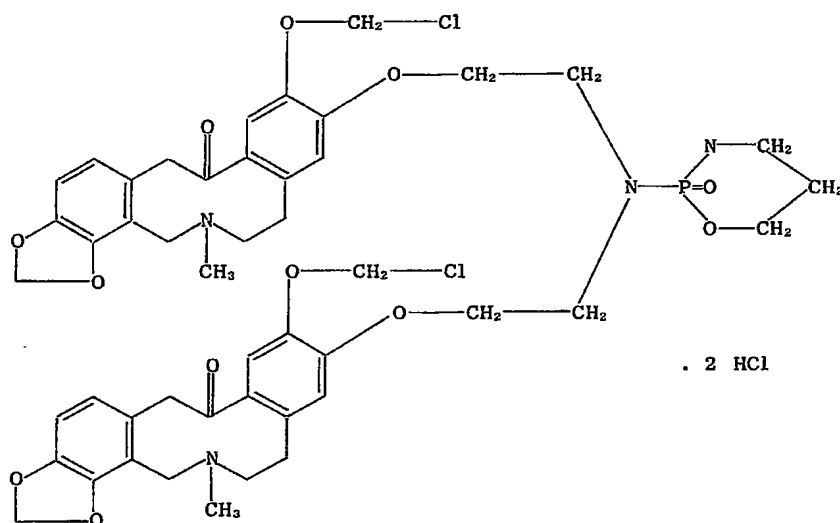
Man erhält 2300 mg gelbliches, kristallines Endprodukt. Ausbeute 55, 69%-Masse, Fp. 273 bis 276°C.

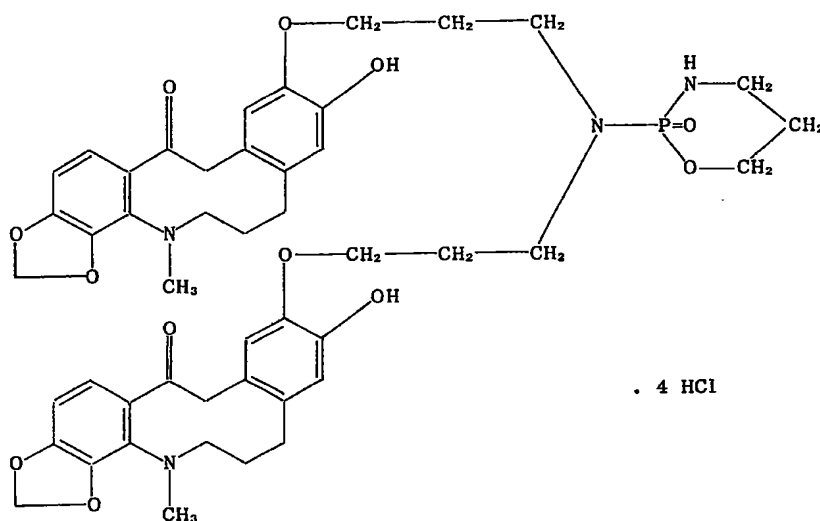
5 (1-1) 1 Mol Chelidonin + 1 Mol [N,N-Bis-(β -chloräthyl)-N',O-propylenphosphorsäureesterdiamid].

Analyse: Berechnet für $C_{27}H_{35}N_3O_7PCl_3$: C 49,82, H 5,41, N 6,45, P 4,75, Cl 16,33%,
gefunden: C 49,26, H 5,07, N 5,12, P 3,50, Cl 16,50%.

Beispiel 7:

10





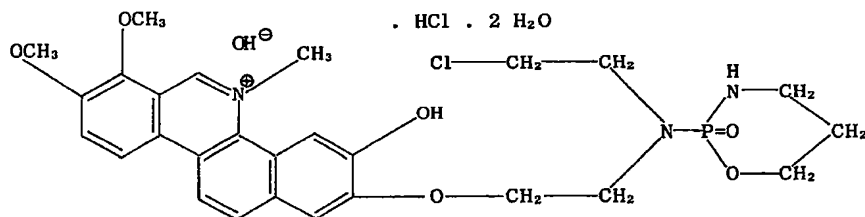
Die Reaktion wird analog dem Beispiel 4 durchgeführt mit 500 mg (1,415 mMol) Protopin und 491,66 mg (1,762 mMol) N,N-Bis-(β -chloräthyl)-N',O-propylenphosphorsäurediamid.

Man erhält 610 mg gelbliches, kristallines Endprodukt. Ausbeute 61,513%. Fp. 239 bis 242°C.

5 (2-1) 2 Mol Protopin + 1 Mol [N,N-Bis-(β -chloräthyl)-N',O-propylenphosphorsäurediamid].

Analyse: Berechnet für $C_{47}H_{59}N_4O_{12}P_2Cl_4$: C 54,03, H 5,69, N 5,36, P 2,96, Cl 13,57%,
gefunden: C 54,04, 54,48; H 5,25, 5,22; N 4,85, 4,69; P 2,27; Cl 10,13, 9,91%.

Beispiel 8:

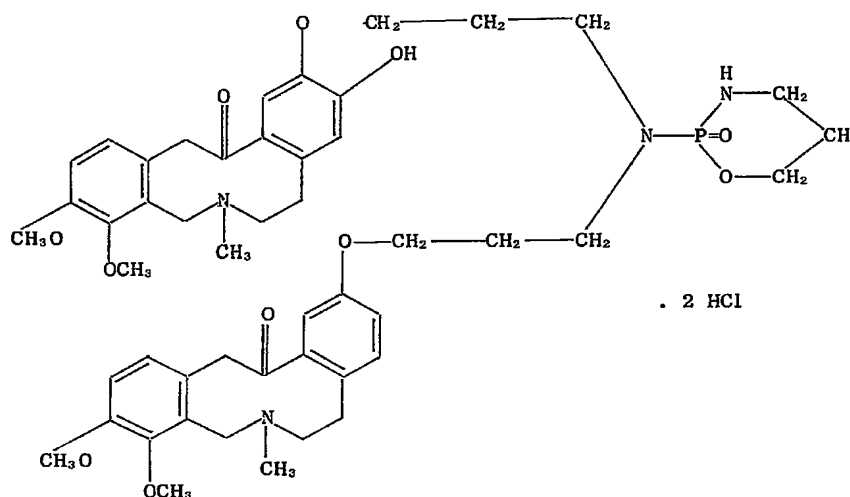


10 Die Reaktion wird analog dem Beispiel 4 durchgeführt mit 650 mg (1,779 mMol) Chelerythrin und 491,6 mg (1,762 mMol) N,N-Bis-(β -chloräthyl)-N',O-propylenphosphorsäureesterdiamid.

Man erhält 520 mg braunen Feststoff. Ausbeute 45,547%-Masse, Fp. 188 bis 192°C.

(1-1) 1 Mol Chelerythrin + 1 Mol [N,N-Bis-(β -chloräthyl)-N',O-propylenphosphorsäureesterdiamid].

15 Analyse: Berechnet für $C_{27}H_{37}N_4O_{12}P_2Cl_2$: C 49,93, H 5,74, N 6,64, P 4,76, Cl 10,91%,
gefunden: C 49,85, 49,84; H 5,31, 5,24; N 6,06, 5,96; P 4,95; Cl 13,23, 14,24%.

Beispiel 9:

Die Reaktion wird analog dem Beispiel 4 durchgeführt mit 700 mg (1,895 mMol) Allokryptopin und 566,6 mg (2,03 mMol) N,N-Bis-(β -chloräthyl)-N',O-propylenphosphorsäureesterdiamid.

5 Man erhält 650 mg gelbliches, kristallines Endprodukt. Ausbeute 51,31%-Masse, Fp. 159 bis 160°C.

(2-1) 2 Mol Allokryptopin + 1 Mol N,N-Bis-(β -chloräthyl)-N',O-propylenphosphorsäureesterdiamid.

Analyse: Berechnet für $C_{49}H_{65}N_4O_{12}P_2Cl_2$: C 58,25, H 6,27, N 5,58, P 3,08, Cl 7,06%.

10 gefunden: C 58,25, 54,84; H 6,27, 6,16; N 5,40, 5,62; P 2,53, 2,51; Cl 7,41, 5,26%.

Beispiel 10: 60 mg (0,15 mMol) Colchicin und 150 mg (0,54 mMol) N,N-Bis-(β -chloräthyl)-N',O-propylenphosphorsäureesterdiamid werden in 25 ml Chloroform gelöst und das Gemisch wird in einem Kolben mit Rückflußkühler während 2 h gekocht. Das erhaltene Gemisch wird mit der Aktivkohle entfärbt und das Lösungsmittel abgetrieben. Der trockene Rest wird sorgfältig mit

15 Äther gewaschen, um nicht umgesetzte Ausgangsstoffe zu entfernen. Man erhält 90 mg weißes, kristallines Endprodukt. Ausbeute 42,86%-Masse, Fp. des ätherischen Anteiles 39 bis 41°C.

(1-1) 1 Mol Colchicin + 1 Mol N,N-Bis-(β -chloräthyl)-N',O-propylenphosphorsäureesterdiamid.

Analyse: Berechnet für $C_{28}H_{42}N_2P_2Cl_2O_9$: C 51,32, H 6,23, N 6,19, P 4,59, Cl 10,44%,

gefunden: C 51,10, H 6,20, N 6,14, P 4,09, Cl 11,36%.

20 **Beispiel 11:** 1000 mg 5-Fluoruracil in Form des Tris-(hydroxymethyl)-aminomethansalzes und 400 mg L-Sparteinsulfat werden in 25 ml destilliertem Wasser gelöst und das Gemisch wird in einem Kolben mit Rückflußkühler während 2 h gekocht. Der trockene Rest wird sorgfältig mit Äther und Chloroform gewaschen.

Man erhält 1300 mg weißes, kristallines Endprodukt. Ausbeute 93%-Masse (d.Th.), (s. Zeich-

25 nung), Fp. ~ 240°C (Zers.).

Analyse: gefunden: C 19,85, H 4,34, N 11,43%.

$CHCl_3$ -löslich: C 55,04, H 8,15, N 11,72%,

$CHCl_3$ und H_2O -löslich: C 69,71, H 9,85, N 10,86%.

Fp. 275°C.

30 **Beispiel 12:** 700 mg Summe Alkaloide (Durchschnittsmolekularmasse 353,67) von Chelidonium-magust und 250 mg 5-Fluoruracil in Form des Tris-(hydroxymethyl)-aminomethansalzes.

Man erhält 190 mg goldbraun kristallines Endprodukt. Ausbeute 20%-Masse (d.Th.).

Analyse: gefunden: C 29,24, H 2,51, N 12,87%, Fp. 185 bis 220°C.

Beispiel 13: 700 mg Chelidoninhydrochlorid und 250 mg 5-Fluoruracil in Form des Tris-(hydroxymethyl)-aminomethansalzes.

Man erhält 250 mg gelblich kristallines Endprodukt. Ausbeute 26,3%-Masse (d.Th.).

Analyse: gefunden: C 37,99, H 3,31, N 8,01%.

5 CHCl_3 -löslich: C 56,04, H 4,78, N 3,18%, Fp. 118 bis 119°C.

Beispiel 14: 500 mg Protopin und 250 mg 5-Fluoruracil in Form des Tris-(hydroxymethyl)-aminomethansalzes.

Man erhält 480 mg weißes, kristallines Endprodukt. Ausbeute 64%-Masse (d.Th.).

Analyse: gefunden: C 35,57, H 2,88, N 11,04%,

10 CHCl_3 -löslich: C 59,11, H 4,98, N 4,38%, Fp. 195 bis 197°C.

Beispiel 15: 100 mg Desacetyl-N-methyl-colchinin und 250 mg 5-Fluoruracil in Form des Tris-(hydroxymethyl)-aminomethansalzes.

Man erhält 340 mg rosa kristallines Endprodukt. Ausbeute 97%-Masse (d.Th.).

Analyse: gefunden: C 21,25, H 2,02, N 11,60%, Fp. 275°C.

15 **Beispiel 16:** 750 mg 5-Fluoruracil in Form des Tris-(hydroxymethyl)-aminomethansalzes und 1650 mg Sanguinarinchlorid werden in 25 ml destilliertem Wasser gelöst und das Gemisch wird in einem Kolben mit Rückflußkühler 2 h lang gekocht. Die Reaktionsmischung wird eingedampft und der trockene Rest sorgfältig mit Äther und Chloroform gewaschen.

Man erhält 850 mg graues, kristallines Produkt, das mit Wasser behandelt wird. Es werden 20 erhalten:

A) durch Eindampfen der Chloroformlösung:

gefunden: C 62,77, H 4,48, N 3,58%, Fp. 107°C,

B) durch Eindampfen der wässerigen Lösung:

gefunden: C 32,64, H 5,58, N 13,4%, Fp. 135°C, 230°C.

25 C) Chloroform- und wasserunlöslicher Rückstand:

gefunden: C 36,23, H 5,33, N 11,33%.

Beispiel 17: 750 mg 5-Fluoruracil in Form des Tris-(hydroxymethyl)-aminomethansalzes und 1750 mg Chelerythrin werden in 25 ml destilliertem Wasser gelöst und das Gemisch wird in einem Kolben mit Rückflußkühler 2 h lang gekocht. Der trockene Rest wird sorgfältig mit Äther und 30 Chloroform gewaschen.

Man erhält 1400 g dunkles, kristallines Produkt, das mit Wasser behandelt wird. Es werden erhalten:

A) Chloroformlösliches Produkt:

gefunden: C 67,1, H 4,74, N 4,02%, Fp. 180°C.

35 B) Wasserlösliches Produkt:

gefunden: C 37,41, H 6,54, N 14,83%.

Beispiel 18: 750 mg 5-Fluoruracil in Form des Tris-(hydroxymethyl)-aminomethansalzes und 1800 mg Berberin-Hydrochloride werden in 35 ml destilliertem Wasser gelöst und das Gemisch wird in einem Kolben mit Rückflußkühler während 2 h gekocht. Der trockene Rest wird sorgfältig mit 40 Äther und Chloroform, anschließend mit Wasser gewaschen. Es werden erhalten:

A) Wasserlösliches Produkt:

gefunden: C 36,77, H 6,68, N 10,78%, Fp. 116 bis 118°C.

B) Unlösliches Produkt:

gefunden: C 53,81, H 4,87, N 3,16%, Fp. 198 bis 200°C.

45 C) Chloroform- und wasserlöslich:

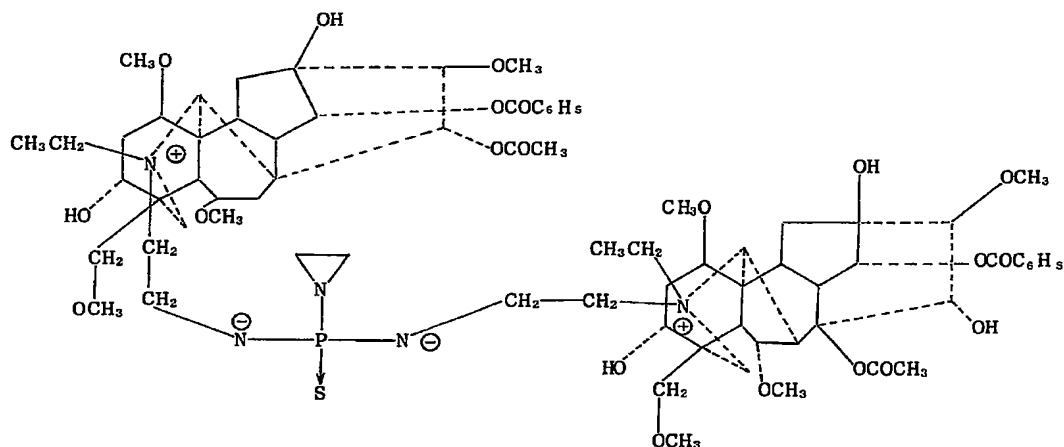
gefunden: C 36,03, H 6,48, N 11,85%.

D) nur chloroformlöslich:

gefunden: C 48,53, H 7,7, N 7,4%, Fp. 125 bis 127°C.

Beispiele 19 bis 29: Diese Beispiele wurden wie oben beschrieben durchgeführt; es werden 50 im folgenden die Reaktionspartner und das Lösungsmittel angegeben. Verhältniszahlen beziehen sich darauf, in welchen Verhältnissen - gemäß Elementaranalyse - die Partner in Reaktion getreten sind.

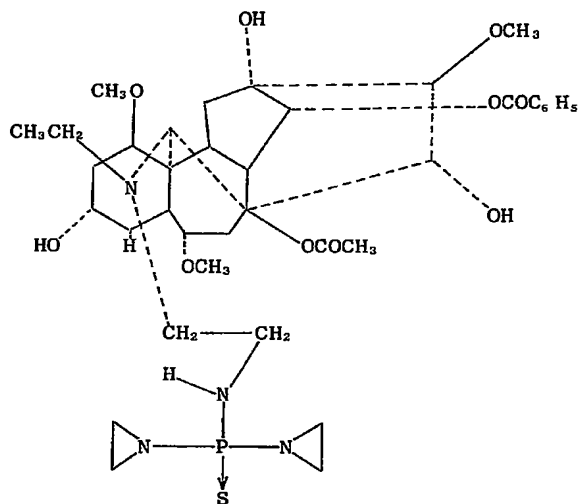
19: 190 mg, 95 mg Aconitin, 45 mg Thiotepa in 20 ml Chloroform



Molverhältnis 2:1 weiße Kristalle, Fp. 197 bis 200°C.

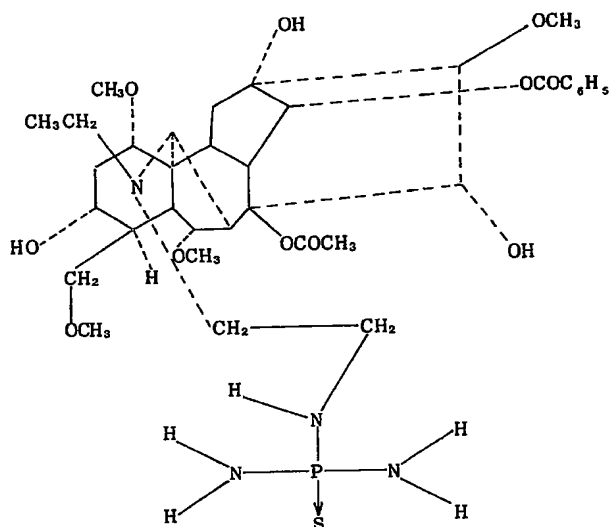
Analyse: Berechnet für $C_{74}H_{106}N_5O_{22}PS$: C 60,02, H 7,21, N 4,72, P 2,09, S 2,16%,
 gefunden: C 60,30, H 7,22, N 4,38, P 2,09, S 2,16%.

5



Molverhältnis 1:1, gelbe Kristalle, Fp. 210 bis 211°C.

Analyse: Berechnet für $C_{39}H_{59}N_4O_{11}PS$: C 56,92, H 7,22, N 6,80, P 3,76, S 3,86%,
 gefunden: C 56,91, H 7,12, N 6,71, P 3,6, S 3,73%.

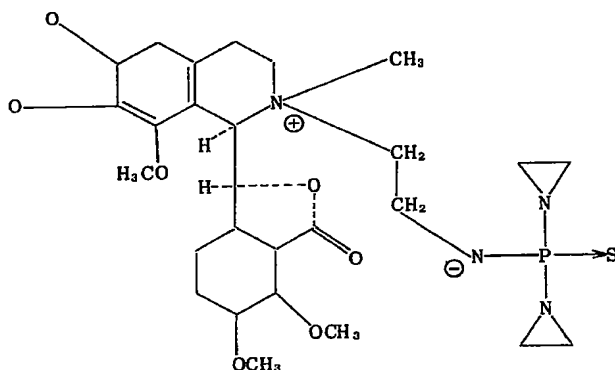


Nadeln, Fp. 190 bis 192°C,

Analyse: Berechnet für $C_{36}H_{55}N_4PSO_4$: C 54,83, H 7,19, N 7,26%,

gefunden: C 54,83, H 6,98, N 8,74%.

- 20: 130 mg Brucin, 45 mg Thiotepa in 11 ml Chloroform
Molverhältnis 3:1, Fp. 245 bis 246°C, C 47,98, H 6,57, N 9,08, P 2,2, S 2,23%,
weiße Kristalle, Fp. 231 bis 233°C, C 50,17, H 5,54, N 8,44, P 2,85%,
farblose Kristalle, Fp. 240 bis 243°C, C 48,22, H 5,33, N 7,91, P 3,25%.
- 21: 150 mg Cinchomin, 45 mg Thiotepa, 12 ml Chloroform.
Fp. 240 bis 258°C, C 55,01, H 6,85, N 16,28, P 9,03, S 9,47%,
Fp. 45 bis 46°C, C 45,73, H 6,64, N 19,21, P 12,73%.
- 22: 320 mg Narcotin, 45 mg Thiotepa, 10 ml Chloroform.



Molverhältnis 1:1, Fp. 225 bis 226°C,

Analyse: Berechnet für $C_{22}H_{33}N_4PSO_7$: C 55,80, H 5,85, N 9,29, P 5,13, S 4,29%,

gefunden: C 55,34, H 5,69, N 9,52, P 4,80, S 5,29%.

23: 180 mg Veratrin, 45 mg Thiotepa, 9 ml Chloroform.

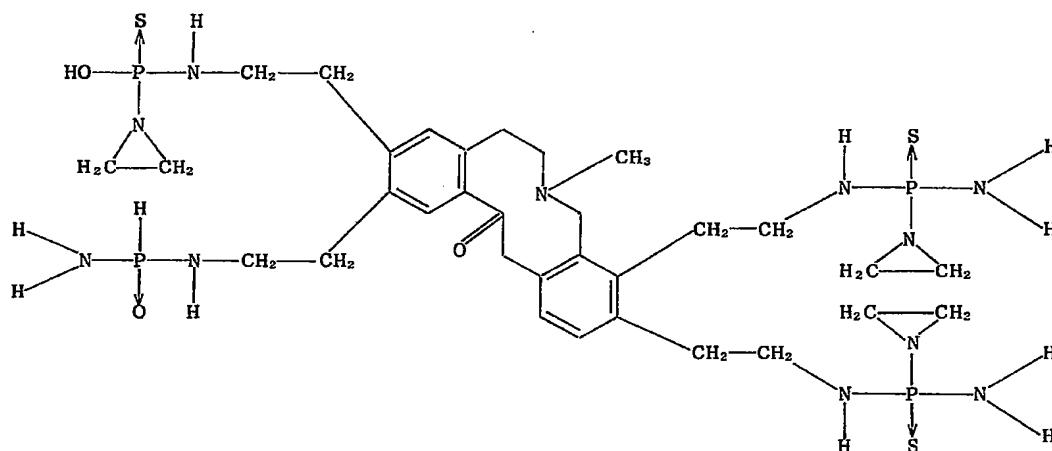
Molverhältnis 1:1, Fp. 116 bis 120°C, C 57,02, H 7,91, N 6,98, P 3,8, S 4,0%,

Fp. 108 bis 120°C, C 56,72, H 7,50, N 5,79, P 3,25%,

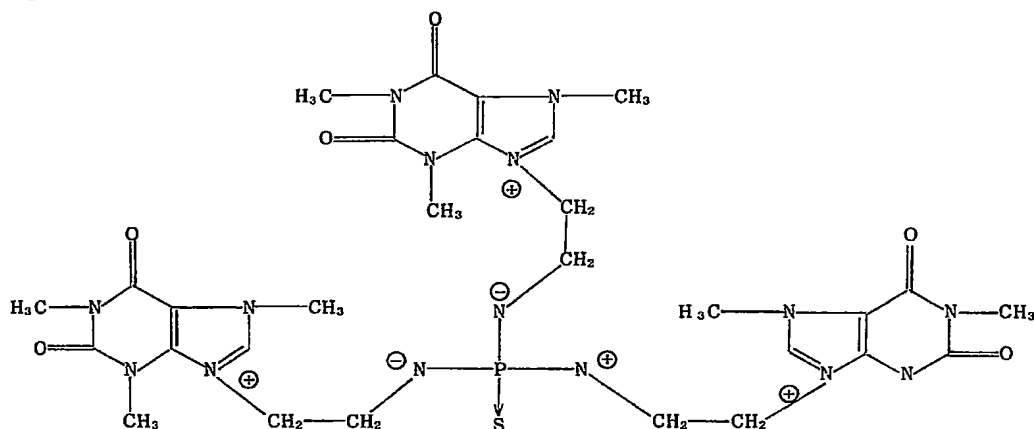
Fp. 104 bis 106°C, C 53,40, H 6,82, N 5,41, P 2,65%.

24: 200 mg Pilocarpin.HCl, 50 mg Methotrexat.Na (N-{p-[(2,4-Diamino-6-pteridinyl)-methyl]-
-methylamino>-benzoyl}-glutaminsäure, 7,5 ml Wasser. Reaktion bei Raumtemperatur.

C 53,61, H 6,76, N 12,28%, Fp. 175 bis 180°C,
 C 52,22, H 6,70, N 12,22%, Fp. 147 bis 157°C, chloroformlöslich,
 C 48,72, H 6,41, N 10,49%, Fp. 189 bis 197°C, wasserlöslich,
 C 50,77, H 6,24, N 10,56%, Fp. 147 bis 167°C, ätherlöslich,
 5 25: 700 mg Curin, 500 mg Endoxan, 15 ml Chloroform.
 Molverhältnis 1:2, Fp. 268 bis 270°C, C 53,06, H 6,20, N 7,06, P 5,3, Cl 11,67%.
 26: 360 mg Narcotin, 500 mg Endoxan, 9 ml Chloroform.
 C 47,50, H 5,67, N 6,86, P 5,96, Cl 14,51%, Fp. 143°C, chloroformlöslich,
 C 46,02, H 5,52, N 7,14, P 6,11, Cl 16,02%, Fp. 78°C, ätherlöslich.
 10 27: 100 mg Chelidonin.HCl, 50 mg Methotrexat, 7 ml Wasser.
 3 h gekocht. Niederschlag abfiltriert.
 C 59,86, H 5,16, N 5,13%, Fp. 260 bis 265°C.
 28:



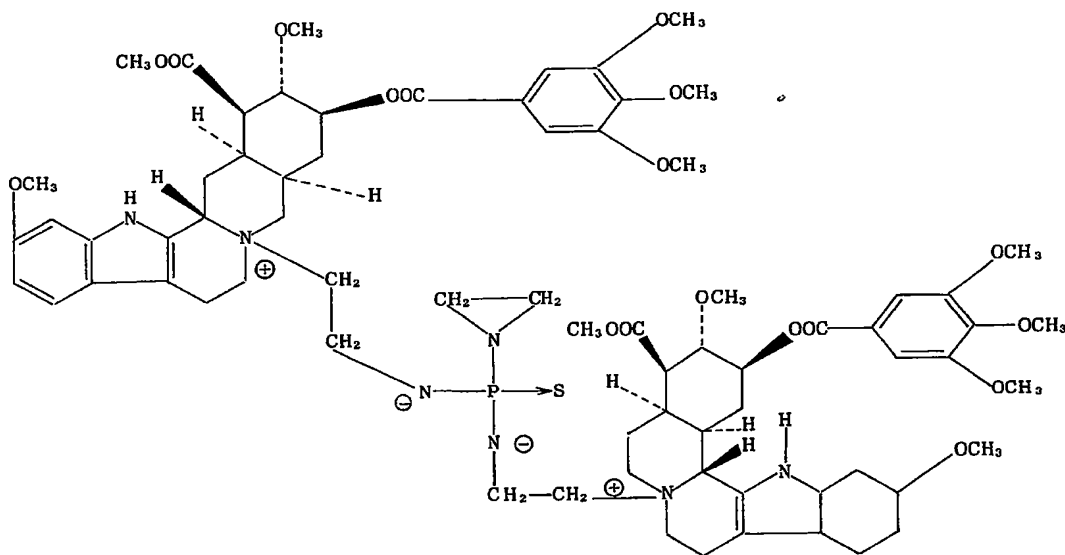
15 60 mg Protopin, 45 mg Thiotepa, 12 ml Chloroform. Ausbeute 36 mg = 34,3% d.Th.
 C 44,72, H 6,30, N 17,77, P 14,04, S 12,71%, Fp. 45 bis 47°C.
 29: 50 mg Allotryptopin, 45 mg Thiotepa, 9 ml Chloroform. Ausbeute 32 mg = 33,7% d.Th.
 C 45,22, H 6,36, N 17,42%, Fp. 85 bis 86°C,
 C 57,11, H 6,28, N 10,69%, Fp. 115 bis 118°C, Nadeln.
 20 **Beispiel 30:**



200 mg (1,029 mMol) Coffein und 45 mg (0,237 mMol) Thiophosphorsäuretriäthylenimid werden 4 h in 7 ml Chloroform gekocht. Das erhaltene Gemisch wird mit Aktivkohle entfärbt und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wird mit Äther gewaschen und 190 mg Thiophosphorsäuretri-(N-coffeinäthylamid) als weißes Produkt erhalten. Fp. 110 bis 112°C, 215 bis 216°C, Verhältnis von Coffein zu Thiophosphorsäuretriäthylenimid = 3:1.

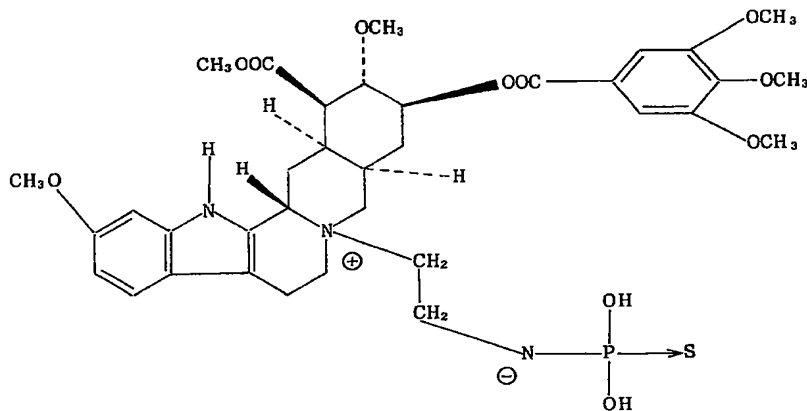
Analyse: Berechnet für $C_{30}H_{42}N_{15}PSO_6$: C 46,68, H 5,48, N 27,22, P 4,01, S 4,15%,
gefunden: C 47,37, H 5,44, N 27,25, P 4,02, S 4,15%.

Beispiel 31:



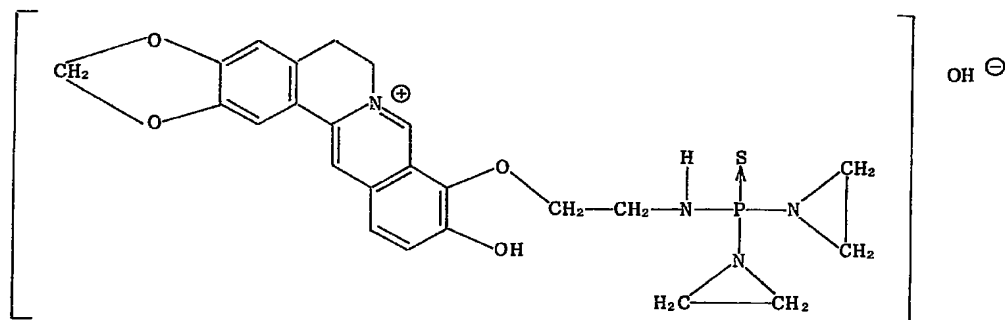
10 100 mg (0,164 mMol) Reserpin und 90 mg (0,475 mMol) Thiophosphorsäuretriäthylenimid werden 2 h in 5 ml Chloroform gekocht. Das erhaltene Gemisch wird mit Aktivkohle entfärbt und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wird mit Äther gewaschen. Umkristallisiert aus Benzol. Fp. 110 bis 120°C, Verhältnis von Reserpin zu Thiophosphorsäuretriäthylenimid 2:1, Fp. 120 bis 125°C.

15 Analyse: Berechnet für $C_{72}H_{92}N_7PSO_{18} \cdot 2H_2O$: C 59,94, H 6,70, N 6,79, S 2,22%,
gefunden: C 59,89, H 6,62, N 6,82, P 2,21, S 2,26%.



Molverhältnis Reserpin:Aziridid 1:1

Analyse: Berechnet für $C_{35}H_{46}N_3O_{11}PS$: C 56,21, H 6,20, N 5,61, P 4,14, S 4,28%,
gefunden: C 56,3, H 6,22, N 4,11%.

Beispiel 32:

14 mg (0,041 mMol) Coptisin (Fp. 300°C) und 45 mg (0,237 mMol) Thiophosphorsäuretriäthylenimid werden 2 h in 5 ml Benzol gekocht. Das erhaltene Gemisch wird mit Aktivkohle entfärbt und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wird mit Äther gewaschen und 12 mg Thiophosphorsäure-di-(äthylenimido)-N-coptisinäthylamid als hellbraunes Produkt erhalten. Fp. 44 bis 45°C. Verhältnis von Coptisin zu Thiophosphorsäuretriäthylenimid 1:1.

Analyse: Berechnet für $C_{25}H_{27}N_4PSO_5$: C 57,02, H 5,16, N 10,64, P 5,88, S 6,08%,
gefunden: C 55,94, H 5,12, N 11,10, P 5,89, S 6,10%.

10 **Beispiel 33:** 200 mg Chelidoninhydrochlorid, 1 ml $POCl_3$

Die Mischung wird 2 Monate lang stehen gelassen. Das Endprodukt wird aus Äthanol umkristallisiert. Fp. 115 bis 120°C.

Gefunden: C 29,75, H 4,41, N 1,64%.

Beispiel 34: 100 mg Chelidoninhydrochlorid, 1 ml $PSCl_3$

15 Die Mischung wird 2 Monate lang stehen gelassen, Fp. 60 bis 62°C.

Gefunden: C 18,12, H 4,24, N 1,01%.

Beispiel 35: 20 mg Vincaleukoblastinsulfat (Vinblastinsulfat) und 45 mg Thiophosphorsäureamid (Thiotepa) werden in 7 ml Chloroform gelöst und das Gemisch wird in einem Kolben mit Rückflußkühler 2 h lang gekocht; darauf wird das Gemisch noch heiß filtriert und stehen gelassen, bis das Chloroform vollständig verdampft ist. Der trockene Rest wird sorgfältig mit Äther, hierauf mit Benzol und danach wieder mit Äther gewaschen. Der Rückstand wird in 1 ml Chloroform gelöst und durch tropfenweise Zugabe von Äther in Kristalle ausgefällt. Die Kristalle werden nun abfiltriert und mit Benzol und Äther sorgfältig gewaschen. Man erhält 12 mg weißes, kristallines Endprodukt. Ausbeute: 18,48%-Masse. Bei 320 bis 330°C tritt Verfärbung und Zersetzung auf, Fp. 245 bis 250°C.

Analyse: Berechnet für $C_{52}H_{74}N_7O_{14}PS_2$: C 55,8, H 6,66, N 8,76, P 2,76%,
gefunden: C 55,11, H 6,51, N 8,76, P 2,74%.

1 Mol Vincaleukoblastin wurde mit n-Mol Thiophosphorsäureamid umgesetzt ($n = 1, 2, 3, 4$). Umkristallisiert aus Benzol: Fp. 155 bis 156°C, C 58,36, H 6,62, N 7,37%.

30 **Beispiel 36:** 70 mg Curin und 45 mg Thiophosphorsäureamid werden in 12 ml Chloroform gelöst und das Gemisch in einem Kolben mit Rückflußkühler 2 h lang gekocht. Danach wird das Gemisch mit Aktivkohle entfärbt, heiß filtriert und das Lösungsmittel abgetrieben. Der trockene Rest wird sorgfältig mit Äther gewaschen, um nicht umgesetztes Thiotepa zu entfernen. Nach Abgießen des Äthers wird der Rückstand in Benzol gelöst und kristallisiert (umkristallisiert).

35 Man erhält 22 mg Thiophosphorsäure-tri-(N-curin)-äthylamid in Form eines weiß-gelblichen, kristallinen Stoffes. Ausbeute: 19,13%-Masse, Fp. 165 bis 172°C.

In Benzol löslich:

Analyse: Berechnet für $C_{114}H_{126}N_9O_{18}PS$: C 69,36, H 6,38, N 6,38, P 1,57, S 1,62%,
gefunden: C 68,96, H 6,34, N 6,27, P 1,79, S 1,63%.

40 In Chloroform gelöst:

Gefunden: C 64,28, H 6,16, N 6,77, P 2,39, S 2,41, 2,42, Cl 1,30%, Fp. 220 bis 231°C, 265 bis 272°C.

In Äther gelöst:

Gefunden: C 56,22, H 6,31, N 10,63%; Fp. 255 bis 262°C.

In Methanol + Alkohol gelöst:

Gefunden: C 56,59, H 5,77, N 7,48, P 3,39%, Fp. 256 bis 260°C.

5 Ungelöst:

Gefunden: C 57,27, H 5,83, N 7,74%, Fp. 260 bis 275°C.

Beispiel 37: Die Reaktion wird analog dem Beispiel 34 mit 80 mg (0,23 mMol) Sanguinarin und 40 mg (0,12 mMol) Dipinum durchgeführt. Man erhält 36 mg Endprodukt.

Analyse: Berechnet für $C_{92}H_{84}N_{10}P_2O_{22}$: C 63,37, H 4,85, N 8,03, P 3,55%,

10 gefunden: C 63,34, H 4,81, N 8,10, P 3,21%.

Beispiel 38: Die Reaktion wird analog dem Beispiel 34 mit 120 mg (0,34 mMol) Alkaloidensumme vom großen Schöllkraut (*Chelidonium majus* L) (Durchschnittsmolekularmasse 353) und 40 mg (0,12 mMol) Dipinum durchgeführt. Man erhält 27 mg Endprodukt.

Berechnet: N 69,33, P 30,66%,

15 Gefunden: N 67,03, P 28,92%.

Beispiel 39: 120 mg (0,32 mMol) Chelidonin und 70 mg (0,18 mMol) Thiodipinum werden in 12 ml Chloroform gelöst und das Gemisch wird in einem Kolben mit Rückflußkühler während 2 h gekocht. Das erhaltene Gemisch wird mit der Aktivkohle entfärbt und das Lösungsmittel abgetrieben. Der trockene Rest wird sorgfältig mit Äther gewaschen, um nicht umgesetzte Ausgangsstoffe zu entfernen. Man erhält 36 mg Endprodukt.

Analyse: Berechnet für $C_{92}H_{108}N_{10}P_2S_2O_{20}$: C 59,28, H 5,84, N 7,51, P 3,32, S 3,44%,

gefunden: C 59,02, H 5,79, N 7,27, P 3,03, S 3,01%.

Beispiel 40: Die Reaktion wird analog dem Beispiel 5 mit 120 mg (0,33 mMol) Chelerythrin und 70 mg (0,18 mMol) Thiodipinum durchgeführt. Man erhält 49 mg Endprodukt.

25 Analyse: Berechnet für $C_{96}H_{108}N_{10}P_2S_2O_{20}$: C 62,66, H 5,47, N 7,61, P 3,36, S 3,48%,

gefunden: C 61,87, H 5,12, N 7,36, P 3,04, S 3,17%.

Beispiel 41: Die Reaktion wird analog dem Beispiel 34 mit 120 mg (0,34 mMol) Sanguinarin und 70 mg (0,18 mMol) Thiodipinum durchgeführt. Man erhält 31 mg Endprodukt.

Analyse: Berechnet für $C_{92}H_{84}N_{10}P_2S_2O_{20}$: C 62,22, H 4,76, N 7,88, P 3,48, S 3,61%,

30 gefunden: C 62,02, H 4,71, N 7,80, P 3,37, S 3,52%.

Beispiel 42: Die Reaktion wird analog dem Beispiel 34 mit 160 mg (0,45 mMol) Alkaloidensumme vom großen Schöllkraut (*Chelidonium majus* L) (Durchschnittsmolekularmasse 353) und 70 mg Thiodipinum durchgeführt. Man erhält 25 mg Endprodukt.

Analyse: Berechnet: N 52,62, P 23,27, S 24,09%,

35 gefunden: N 50,16, P 20,97, S 21,99%.

Beispiel 43: 120 mg (0,32 mMol) Chelidonin und 46 mg (0,41 mMol) Benzetephum löst man in 12 ml Chloroform und kocht in einem Kolben mit Rückflußkühler während 2 h. Das erhaltene Produkt wird mit Aktivkohle entfärbt und das Lösungsmittel abgetrieben. Der trockene Rest wird sorgfältig mit Äther gewaschen, um nicht umgesetzte Ausgangsstoffe zu entfernen. Man erhält 37 mg Endprodukt.

Analyse: Berechnet für $C_{51}H_{56}N_5PO_{11}$: C 62,63, H 5,77, N 7,16, P 3,16%,

gefunden: C 62,12, H 5,69, N 6,98, P 2,97%.

Beispiel 44: Die Reaktion wird analog dem Beispiel 9 mit 120 mg (0,33 mMol) Chelerythrin und 96 mg (0,41 mMol) Benzetephum durchgeführt. Man erhält 42 mg Endprodukt.

45 Analyse: Berechnet für $C_{53}H_{52}N_5PO_{11}$: C 65,89, H 5,42, N 7,24, P 3,20%,

gefunden: C 64,71, H 5,09, N 6,92, P 2,96%.

Beispiel 45: Die Reaktion wird analog dem Beispiel 9 mit 120 mg (0,34 mMol) Sanguinarin und 96 mg (0,41 mMol) Benzetephum durchgeführt. Man erhält 49 mg Endprodukt.

Analyse: Berechnet für $C_{51}H_{74}N_5PO_{11}$: C 63,53, H 7,73, N 7,26, P 3,21%,

50 gefunden: C 62,17, H 7,07, N 7,01, P 2,94%.

Beispiel 46: Die Reaktion wird analog dem Beispiel 9 mit 170 mg (0,48 mMol) Alkaloidensumme vom großen Schöllkraut (*Chelidonium majus* L) (Durchschnittsmolekularmasse 353) und 96 mg (0,41 mMol) Benzetephum durchgeführt. Man erhält 21 mg Endprodukt.

Berechnet: N 69,33, P 30,66%,

Gefunden: N 67,49, P 28,87%.

Beispiel 47: 40 mg (0,107 mMol) Chelidonin und 20 mg (0,086 mMol) Triamcichon (1,2,4-Triaziridino-benzochinon) löst man in 12 ml Chloroform und kocht in einem Kolben mit Rückflußkühler während 2 h. Das erhaltene Produkt wird mit Aktivkohle entfärbt und das Lösungsmittel abgetrieben. Der trockene Rest wird sorgfältig mit Äther gewaschen, um nicht umgesetzte Ausgangsstoffe zu entfernen. Man erhält 18 mg Endprodukt.

Analyse: Berechnet für $C_{72}H_{76}N_6O_{20}$: C 64,27, H 5,69, N 6,24%,

gefunden: C 64,20, H 5,65, N 6,10%.

Die Reaktion kann auch mit andern Lösungsmitteln, z.B. Benzol, durchgeführt werden.

Beispiel 48: Die Reaktion wird analog dem Beispiel 15 mit 40 mg (0,114 mMol) Chelerythrin und 20 mg (0,086 mMol) Triamcichon durchgeführt. Man erhält 16 mg Endprodukt.

Analyse: Berechnet für $C_{75}H_{76}N_6O_{17}$: C 67,86, H 5,31, N 6,33%,

gefunden: C 67,12, H 5,12, N 5,98%.

Beispiel 49: Die Reaktion wird analog dem Beispiel 15 mit 40 mg (0,114 mMol) Sanquinarin und 20 mg (0,086 mMol) Triamcichon durchgeführt. Man erhält 17 mg Endprodukt.

Analyse: Berechnet für $C_{72}H_{58}N_6O_{17}$: C 67,59, H 4,56, N 6,56%,

gefunden: C 67,10, H 4,49, N 6,47%.

Beispiel 50: Die Reaktion wird analog dem Beispiel 15 mit 40 mg (0,113 mMol) Gesamtalkaloid vom großen Schöllkraut (Durchschnittsmolekularmasse 353) und 20 mg (0,086 mMol) Triamcichon durchgeführt. Man erhält 18 mg Endprodukt.

Berechnet: 6,51%; gefunden: N 6,12%.

Beispiel 51: 150 mg Narceine $C_{23}H_{27}NO_6$

45 mg Thiotepa $C_6H_{12}N_3PS$

12 ml Chloroform

Analyse: Berechnet für 3 Mol $C_{23}H_{27}NO_6 \cdot 3H_2O$ + 1 Mol $C_6H_{12}N_3PS$ = $C_{75}H_{111}N_6O_{33}PS$:

C 53,37, H 6,62, N 4,97, P 1,83, S 1,89%,

gefunden: C 53,78, H 5,70, N 4,00, P 2,35, S 2,7 %,

C 53,31, H 6,60, N 4,81, P 1,57%,

C 57,39, H 5,88, N 3,38, P 3,49%.

Beispiel 52: 250 mg Silocarpine $C_{11}H_{16}N_2O_2$

45 mg Thiotepa $C_6H_{12}N_3PS$

10 ml Chloroform

Analyse: Berechnet für 3 Mol $C_{11}H_{16}N_2O_2$ + 1 Mol $C_6H_{12}N_3PS$ = $C_{39}N_{63}O_{36}PS$:

C 57,55, H 7,43, N 15,48, P 3,80, S 3,93%,

gefunden: C 57,48, H 7,39, N 15,12, P 3,74, S 3,87%,

C 55,86, H 7,50, N 13,35, P 1,54%.

Beispiel 53: 180 mg Skopolamine Hydrobromide $C_{17}H_{22}BrNO_4$

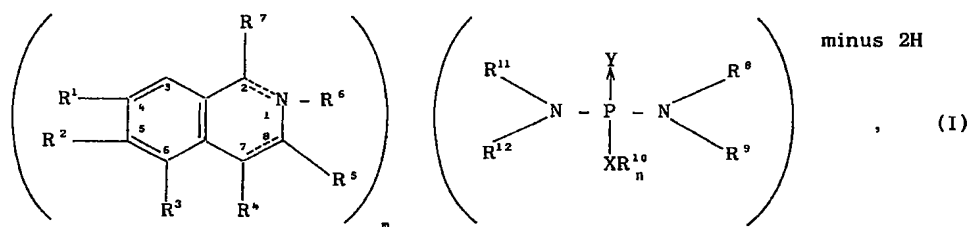
45 mg Thiotepa $C_6H_{12}N_3PS$

12 ml Chloroform

Gefunden: C 37,26, H 5,05, N 5,81, P 3,15%.

P A T E N T A N S P R U C H :

Verfahren zur Herstellung von neuen Phosphorderivaten von Alkaloiden der allgemeinen Formel



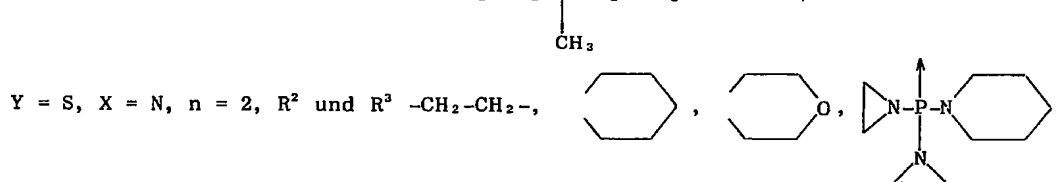
worin m und $n = 1, 2$ oder 3 ist; R^1, R^2 und R^3 unabhängig voneinander jeweils H oder Methoxy bedeuten, wobei R^1 und R^2 oder R^2 und R^3 zusammen auch eine Methylendioxygruppe darstellen können;

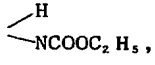
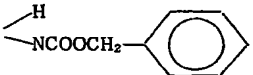
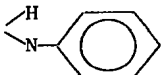
- 5 R^4 und R^5 zusammen mit den C-Atomen, an denen sie haften, eine gegebenenfalls ganz oder teilweise aushydrisierte Phenyl- oder Naphthylgruppe bilden, die ihrerseits durch Methoxy, Hydroxy oder Dioxymethyl substituiert sein kann, wobei R^7 H oder =O oder ein über eine $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_2-$ -Kette gebundenes gleiches Ringsystem ist, R^6-CH_3 bedeutet und Doppelbindungen in Stellung 1, 2 und/oder 7, 8 vorhanden sein können; oder

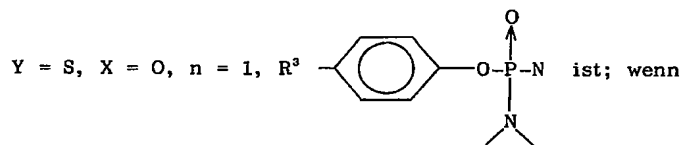
- 10 R^6 und R^7 zusammen mit dem C und N-Atom, an denen sie haften, ein gegebenenfalls hydriertes Benzo- oder Naphthoringsystem bilden, das seinerseits durch Methoxy, Oxo, Methyl oder Dioxymethylgruppen substituiert sein kann, wobei die C-N-Bindung in Stellung 1, 2 fehlen kann und R^4 und R^5 H bedeuten;


$\text{R}^{10} = 2\text{H}, -\text{CH}_2-\text{CH}_2-, \text{H}$ oder $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ bedeutet;


- 15 $\text{R}^8 + \text{R}^9$ und $\text{R}^{11} + \text{R}^{12} -\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ bedeuten und, wenn $\text{Y} = \text{S}, \text{X} = \text{N}$ und $n = 2, \text{R}^2$ und $\text{R}^3 -\text{CH}_2-\text{CH}_2-, -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-,$ oder $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ bedeutet; wenn



oder $(-\text{C}_2\text{H}_5)_2,$ , , oder  darstellt; wenn

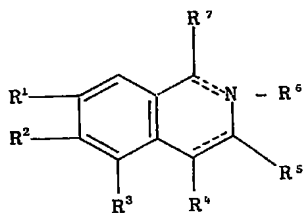


- 20 $\text{Y} = \text{O}, \text{X} = \text{N}, n = 1, \text{R}^3 -\text{CO}-$  bedeutet;

$\text{Y} = \text{O}, \text{X} = \text{N}, n = 2, \text{R}^2$ und R^3  ist; und, wenn

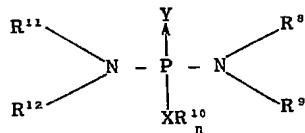
$\text{Y} = \text{O}, \text{X} = \text{O}, n = 1,$

- R^8 und R^9 je $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Cl}, \text{R}^{10} \text{H}_2$ und $\text{R}^{11} + \text{R}^{12} -\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ oder $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ bedeuten, wenn $\text{Y} = \text{S}, \text{X} = \text{N}, \text{R}^3 -\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ist, mit Ausnahme von Thiophosphorsäure-tri-(N-sangurinarinol)-
25 -äthylamid, Thiophosphorsäure-di-(äthylenimido)-N-berberinoläthylamid sowie den N,N',N''-Tri-äthylthiophosphoramidderivaten der kondensierten Isochinolinsystem-Alkaloide aus dem großen Schöllkraut, sowie deren Salzen mit pharmazeutisch verträglichen Säuren, dadurch gekennzeichnet, daß man das Alkaloid der Formel



(II)

worin R^1 bis R^7 die obige Bedeutung haben, bzw. dessen Salz mit einer Verbindung der Formel



worin X, Y, n und R^8 bis R^{12} die obige Bedeutung haben, umgesetzt und gegebenenfalls das Um-
 5 setzungsprodukt in das Salz überführt.